

Folyamatban levő Ph.D. munkák

1.

Témavezető: Juhász Gábor

Doktori Iskola: SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Abuammar Hussein

Témacím: Lysosomal activation and a possible role of calcium starvation-induced autophagy

A kutatási téma leírása: Autophagy is a highly conserved self-degradation process in eukaryotes and essential to maintain cellular homeostasis. Autophagosome-lysosome fusion as well as lysosomal degradation of cargo are critical steps in this pathway. Dystrophic neurites of Alzheimer's Disease (AD) patients accumulate autophagosomes and autolysosomes containing undegraded cargo. The lysosomal proton pump V-ATPase is necessary for lowering lysosomal pH, a prerequisite for the degradation of autophagosomal cargo by acidic hydrolases. Decreased V-ATPase activity causing elevated lysosomal pH and degradation defects are observed in aged brains and adult-onset neurodegeneration disorders, including AD and certain forms of Parkinson's Disease. Hence, lysosomal Ca²⁺ homeostasis is clearly important in context of disease progression.

My aims are: 1. Studying the role of intracellular Ca²⁺ in control of autophagosome-lysosome fusion. I am studying changes in Ca²⁺ levels during autophagosome-lysosome fusion. For this purpose, I generated a lysosomal-targeted TRPML1-GCaMP reporter which is being tested during autophagy induction. I am also testing the possibility that lysosomal calcium efflux during autophagy can influence the recruitment of endolysosomal fusion factors. 2. Determining the regulation of the lysosomal proton pump v-ATPase during autophagy. Maintaining an acidic pH inside lysosomes costs a lot of energy (in the form of ATP) to run the V-ATPase proton pump, which is why only few lysosomes are highly acidic and therefore active in fed, growing human HeLa and HEK 293 cells. I will investigate whether V-ATPase activity during autophagy induction is due to lysosomal calcium changes.

2.

Témavezető: Laczkó-Dobos Hajnalka

Doktori Iskola: SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Asha Kiran Maddali

Témacím: Lipidek szabályozó szerepe autofágia során

A kutatási téma leírása: A makroautofágia (továbbiakban autofágia) az eukarióta sejtek önemésztő folyamata, amelynek során a sérült molekulák, citoplazmatikus sejtservecskék, vagy akár kórokozók elkülönítődnek és lebomlásra kerülnek, a lizoszómális enzimek segítségével. Hibás autofágia esetén igen változatos idegrendszeri betegségek (Parkinson, Alzheimer és Huntington), valamint korai öregedés, rák alakulhat ki. Az autofágia egy rendkívül gyorsan fejlődő tudományterület, ennek ellenére még nagyon sok molekuláris szintű részlete nem ismert. Az autofágia egy többlépcsős folyamat: először kialakulnak a fagofórok, amelyek fokozatosan körül veszik a lebontásra szánt molekulákat, majd autofagoszómákká záródnak. Az autofág membránok egyediek, főként lipidekből épülnek fel, és kevesebb fehérjét tartalmaznak, más sejtservecskék membránjaihoz képest. Az autofág kutatások nagymértékben az autofág fehérjékre fókuszálnak, azonban nagyon keveset tudunk a lipidekről, amelyek az autofág membránok alkotórészei, valamint arról, hogy autofágia során milyen lipid-fehérje kölcsönhatások vannak. Éppen ezért tűztük ki célul tanulmányozni a "Lipidek szabályozó szerepét autofágia során". Összességében tanulmányozzuk, hogy az autofág membránokat felépítő lipidek hogyan tudnak az autofág fehérjékkel közreműködni, éppen ezért szükség van a különböző autofág struktúrák membrán lipidjeinek a részletes feltérképezésére. Biokémiai, biofizikai, molekuláris és sejtbiológiai módszereket alkalmazunk kérdéseink megválaszolására. A részletes lipidomikai feltárásaink az in vitro lipid-fehérje kölcsönhatások alapját képezik. Az in vitro kísérleteket in vivo módszerekkel is szeretnénk megerősíteni, azáltal, hogy változatos lipid mutánsokat hozunk létre, és mikroszkópiás módszerekkel nyomon követjük az autofág fehérjék membránba való beépülését. Kutatásaink során elért eredményeink hozzájárulnak ahhoz, hogy megismerjük az autofág membránokat felépítő igen változatos lipid molekulákat, valamint kölcsönhatásaikat az autofág fehérjékkel, így hosszú távon hozzájárulhatnak akár új terápiás eljárások, gyógyszerek fejlesztéséhez is.

3.

Témavezető: Juhász Gábor

Doktori Iskola: SZTE TTK Biológia Doktori Iskola, Genetika képzési program

Ph.D. hallgató: Lakatos Enikő

Témacím: Drosophila sorting nexinek endoszómális rendszerben betöltött szerepének vizsgálata

A kutatási téma leírása: Az eukarióta sejtek organelumai kiterjedt kapcsolatban állnak egymással vezikuláris transzportfolyamatok révén, illetve tartós fizikai interakciók (ún. membrán érintkezési pontok) is létrejöhetnek közöttük, melyek fontosságára csak a legutóbbi évtized kutatásai világítottak rá. Ez az összetett, dinamikus változó endomembrán rendszer alapvető sejtélettani jelentőséggel bír, melynek megfelelő működéséhez számos fehérje összehangolt munkájára van szükség. Kutatócsoportunk érdeklődésének középpontjában a sejtek központi lebontó organelumaiba, a lizoszómákba tartó transzport-útvonalak szabályozásáért felelős gének és fehérjék állnak. A Sorting nexin (Snx) fehérjecsald tagjainak közös jellemzője egy lipidkötő motívum, az ún. PX-domain jelenléte, melynek segítségével képesek az egyes organelumokat határoló membránokhoz kapcsolódni, ahol

további fehérjedomainjeik segítségével fontos feladatokat látnak el az endolizoszómális rendszer számos pontján. A család néhány tagjának molekuláris funkciói máig nem ismertek pontosan, ezek között pedig olyanok is akadnak, melyek mutációi humán betegségek kialakulásához vezetnek. Ezen fehérjék jelentős része evolúciósan konzervált, így funkcióik modellorganizmusokban is tanulmányozhatók. Munkánk során különböző *ecetmuslica* szövetekben vizsgáljuk egyes, eddig kevésbé jellemzett Sorting nexin fehérjék endolizoszómális rendszerben játszott szerepét. Kutatásaink középpontjában jelenleg az Snx25 fehérje áll, amely bizonyítottan részt vesz membrán érintkezési pontok létrehozásában, és amelynek funkcióvesztése emberben egy idegsejtpusztulással járó örökletes betegség kialakulásáért felelős. Eredményeink alapján a gén *ecetmuslica* megfelelőjének mutációja az intenzív endocitózist mutató lárvális vesesejtekben az endoszómális érési folyamat zavarát okozza, ennek pontos mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert. Az Snx25 mellett az Snx21, egy eddig karakterizálatlan sorting nexin endoszómális rendszerben betöltött szerepét is vizsgáljuk.